AUS DER INNEREN ABTEILUNG DER STÄDTISCHEN KRANKENANSTALT ZU BREMEN (DIREKTOR: PROFESSOR DR. O. HESS).

ÜBER DIE WICHTIGSTEN SEROREAKTIONEN AUF AKTIVE TUBERKULOSE MIT PRAKTISCHEN ERGEBNISSEN DER REAKTIONEN NACH NEUBERG-KLOPSTOCK UND LEHMANN-FACIUS UND LOESCHCKE

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

HAMBURGISCHEN UNIVERSITÄT

VORGELEGT VON

KARL BEHNKE
AUS WIESBADEN

VERLAGSBUCHHANDLUNG JULIUS SPRINGER IN BERLIN. 1928

Referent: Professor Dr. Brauer

Sonderabdruck aus „Beiträge zur Klinik der Tuberkulose“ Bd. 70, Heft 6

MEINEN ELTERN!

Wohl bei keiner Erkrankung ist eine Frühdiagnose dringender erwünscht als beim Krebs und bei der Tuberkulose. Auch der leiseste Verdacht eines beginnenden Prozesses muß den gewissenhaften Arzt mahnen, mit allen zu Gebote stehenden Mitteln zu einer sicheren Diagnose zu kommen. Nur so können die incipienten Fälle erfaßt und einer zielbewußten Behandlung zugeführt werden. Allerdings ist dieser Forderung bei der Lungentuberkulose insofern etwas leichter gerecht zu werden als der beginnende Prozeß heute bei der vortrefflich ausgebildeten Röntgentechnik und -diagnostik oft schon zu einer Zeit erkannt werden kann, in der auch der genaueste klinische Befund zum mindesten zweifelhaft bleibt. Ebenso nützlich kann dem Kliniker der Röntgenbefund bei der Beantwortung der Frage werden, ob ein Prozeß für abgeheilt, inaktiv oder aktiv und der Behandlung bedürftig gelten muß. Die Entscheidung dieser Frage bleibt trotz aller erwähnten Hilfe durch das Röntgenverfahren oft sehr schwierig. Deshalb ist man seit langem und gerade in neuester Zeit wieder eifrig bemüht, auf dem Wege der Serodiagnostik aktive von inaktiven und abgeheilten Prozessen zu trennen. Es kommt nicht darauf an, eine Infektion des Organismus mit Tuberkelbacillen, von der bekanntlich die meisten Menschen betroffen werden, nachzuweisen. Dafür haben wir im Tuberkulin ein äußerst feines Reagens. Viel wesentlicher ist der Nachweis der Aktivität eines Prozesses, da von ihm die Frage der Behandlung abhängt. Unter einer aktiven Tuberkulose hat man das Vorhandensein von in Tätigkeit begriffenem tuberkulösem Gewebe zu verstehen. Zahlreiche Versuche nach allen Methoden der Serodiagnostik sind angestellt worden, teils mit negativem, teils positivem, jedoch nicht ganz befriedigendem Erfolg. Es sei mir gestattet, in aller Kürze auf die wichtigsten Methoden einzugehen.

Es ist bekannt, daß man in der ersten Zeit nach der Entdeckung des Tuberkulins die Hautreaktion zur Diagnose einer tuberkulösen Erkrankung heranzog. Heute weiß man, daß sich mit Hilfe des Tuberkulins lediglich die stattgehabte Infektion mit Tuberkelbacillen nachweisen läßt. Auch mit Hilfe der Partialantigene *Muchs* ist eine Unterscheidung aktiver und inaktiver Tuberkulose unmöglich. Nur in 2 Fällen beweist eine positive Tuberkulinreaktion Aktivität des

Prozesses. Einmal bei Kindern im 1. Lebensjahr, bei denen sich der Nachweis einer stattgehabten Infektion mit dem eines aktiven Prozesses deckt. Zum anderen als positive Herdreaktion, die zwar immer beweisend, aber sehr oft nicht auslösbar und in therapeutischem Sinn unerwünscht ist.

Mit der Entdeckung des Tuberkelbacillus schien zunächst die Möglichkeit der Diagnose einer Tuberkulose mittels des Agglutinationsverfahrens gegeben. Die anfänglichen Schwierigkeiten, aus den schwer lösbaren Verbänden einer Tuberkelbacillenkultur eine brauchbare stabile Emulsion herzustellen, überwand zuerst 1898 *Arloing*, der eine gleichmäßige Verteilung der Bacillen in der Nährflüssigkeit erreichte. *Koch* und *Behring* gelang es dann, von dem Gedanken ausgehend, daß zwischen Serum und Bacillen nach Aufschließung der letzteren eine viel intensivere wechselseitige Einwirkung zustande käme, den hüllenden Wachsmantel durch Zerreiben der Bacillen in der Kugelmühle zu sprengen und mittels verdünnter Kalilauge eine gleichmäßige Emulsion aufgeschlossener Tuberkelbacillen herzustellen. Aber auch die Resultate der Agglutinationsprobe mit dieser Emulsion waren nicht einwandfrei, da infolge einer Trübung der Testflüssigkeit spezifische und unspezifische Fällungen sehr schwer zu unterscheiden waren. Eine Reihe von Arbeiten namhafter Autoren bewiesen die Unzulänglichkeit dieser Agglutinationsmethode für die Diagnosestellung. Nach *Much* fällt die Reaktion überhaupt bei 70% aller Erwachsenen positiv aus. Somit hat sie nur eine biologische Bedeutung, d. h. das Auftreten der Agglutinationskörper im Serum zeigt nur an, daß das betreffende Individuum irgendwie einmal mit Tuberkelbacillen infiziert worden ist. *Löwenstein* spricht von Agglutininen, Präcipitinen und Bakteriotropinen im Gegensatz zu den echten Antikörpern der Komplementbindung als von Reaginen in der Annahme, daß die ersteren nur Reaktionsprodukte der Körperzellen darstellen, die lediglich nur die Resorption spezifischer Antigene beweisen.

Fornet (Saarbrücken) berichtete 1921 auf dem 33. Kongreß für innere Medizin in Wiesbaden über ein neues Verfahren, eine dichte und doch stabile Bacillenemulsion durch mechanische und chemische Aufschließung gewonnen zu haben. *Trenkel* hatte im Sanatorium Altein/Arosa die Agglutinationsprobe mit dem *Fornet*schen Diagnosticum in größerem Ausmaß angestellt. Es darf uns nicht befremden daß das Serum eines jeden klinisch gesunden Menschen in geringer Verdünnung agglutiniert. Die hohe Agglutinationsfähigkeit des Serums sehr aktiv tuberkulöser Kranken macht eine spezifische Antigen-Antikörperreaktion wahrscheinlich. Daß auch beginnende Tuberkulose angeblich einen hohen Agglutinationstiter zeigt, erscheint von besonderem Wert. Klinisch inaktive oder geheilte Fälle hatten jedoch auch hohen und mittleren Agglutinationstiter, so daß sie von manifester Tuberkulose nicht zu unterscheiden waren. Leider sind solche Fälle scheinbar nicht in genügender Menge nachgeprüft. Jedenfalls geht aus den wenigen angestellten Proben hervor, daß sich eine Scheidung aktiver und inaktiver Formen nicht mit Sicherheit durchführen läßt. Klinisch inaktive Formen bewahren ihren hohen Agglutinationstiter und zwar auf Grund der häufigen Reinfektionen meist für die ganze Lebensdauer. Heute läßt sich nach hinreichender Prüfung des Diagnosticums noch weit mehr sagen. Eine ganze Reihe von Forschern sprechen dem Reagens sogar die Spezifität ab und sehen in den Reak-

tionen lediglich eine unspezifische durch das im Diagnosticum enthaltene Phenol bewirkte Globulinfällungsreaktion.

Schon *Bordet* und *Gengou* haben versucht, eine serologische Diagnose auf Tuberkulose mit *Koch*schen Bacillen als Antigen vermittelst des von ihnen neu entdeckten Komplementbindungsverfahrens auf streng spezifischer Grundlage zu stellen. Es ist bekannt, daß die Luesreaktion nach *v. Wassermann* nicht an spezifische Spirochätenbestandteile, sondern vielmehr an unspezifische Lipoide gebunden ist. Diese Unspezifität dieser Reaktion trifft, wie wir noch sogleich sehen werden, bei der Komplementbindung auf Tuberkulose sicherlich nicht zu. Doch konnten schon *Besredka* und die Schüler *Calmettes, Negre* und *Bouquet* zeigen, daß auch bei der Tuberkulosereaktion unspezifischen Lipoiden eine gewisse Bedeutung eingeräumt werden muß. *Besredka* verwandte als Antigen eine flüssige Kultur von in Eierbouillon gewachsenen Tuberkelbacillen, während *Negre* und *Bouquet* einen mit Aceton und Methylalkohol gewonnenen Bacillenextrakt als Antigen benutzten, in den Lipoide in größerer Menge übergegangen waren. Daß die Erfolge mit Methyl- im Vergleich zum Äthylalkohol bessere waren, glaubten schon damals 1921 *Negre* und *Bouquet* auf dem ungleich höheren Gehalt an Lipoiden bei dem letzteren Extrakt zurückführen zu müssen. Auch die so häufig festgestellte Mitreaktion sowohl des *Besredka*schen als auch des von *Negre* und *Bouquet* verwandten Antigens bei syphilitischen Seren ließ vermuten, daß neben den spezifischen Bestandteilen des Tuberkelbacillus unspezifische Körper im Spiele sind. *Much* hat sich in einer Reihe von Arbeiten über die Bedeutung der Lipoide bei der Serumreaktion auf Tuberkulose verbreitet.

Um einen klaren Beweis für die den Lipoiden beim Ablauf der Seroreaktion auf Tuberkulose zugeschriebenen Bedeutung zu erbringen, unternahm es *v. Wassermann* 1923, die Tuberkelbacillen mit Tetralin weitgehends aufzuschließen, d. h. ihnen die Lipoide zu entziehen. Was genauere Angaben der Technik anbetrifft, so verweise ich auf den Bericht *v. Wassermanns* in der D. M. W. 1923, Nr. 10. Das Präparat wurde zur Reaktion mit Seren tuberkulinvorbehandelter gesunder Tiere benutzt, wobei sich wider Erwarten herausstellte, daß es seine antigenen Eigenschaften bewahrt hatte. Scheinbar hatten also die Lipoide für den positiven Ausfall der Reaktion doch keine Bedeutung, denn diese waren ja durch das Tetralin extrahiert. Als *v. Wassermann* dann aber die Reaktion an Seren tuberkulös erkrankter Tiere und Menschen anstellte, war das Ergebnis negativ. Es mußte also zwischen den Seren der gesunden vorbehandelten Tiere und denen der tuberkulös erkrankten Tiere und Menschen ein Unterschied bestehen. Im Serum der gesunden vorbehandelten Tiere waren reichlich Antikörper vorhanden, die sich mit dem Antigen verbindend Komplement adsorbieren und eine positive Reaktion liefern. Beim Reaktionsablauf mit Seren tuberkulöser Menschen dagegen genügen die in geringerer Zahl vorhandenen Antigen-Antikörperkomplexe nicht, den kolloidchemischen Zustand des Serums zu ändern. Es kommt zu keiner positiven Reaktion. Wir müssen also, um die physikalisch-chemischen Bedingungen zu einer Dispersitätsänderung des Serums und somit die Möglichkeit eines sichtbaren positiven Reaktionsausfalls zu schaffen, dem Serum Stoffe zusetzen. Nichts lag näher als die von der Luesreaktion schon bekannten Lipoide zu verwenden. *v. Wassermann* selbst ging bei seinen Versuchen allerdings von

anderen Gesichtspunkten aus, indem er analog den schon für die Luesserodiagnostik aufgestellten Theorien den Zerfall von beim kranken Menschen vorhandenem erkrankten Gewebe annahm, der eine lipophile Natur des Krankenserums verursacht. Dieser Lipophilie des Serums muß in *Ehrlich*schem Sinne Rechnung getragen werden, und das macht *v. Wassermann* so, daß er sein Antigen mit Lecithin belädt, worauf prompt eine Reaktion des Krankenserums eintritt. Hatte schon *v. Wassermann* die Möglichkeit rein physikalisch-chemischer Vorgänge im erst dargelegten Sinne erwähnt, so konnte *Klopstock* direkt den Beweis erbringen, daß dem Lipoid kein Antikörper im Serum im *Ehrlich*schen Sinne zukommt. Er zeigte durch Absättigungsversuche, daß auch das lipoidfreie Antigen allein sämtliche Antikörper bindet, dem Lipoid also nur die Rolle des Verstärkers zufällt, der zur Dispersitätsänderung des Serums nötig ist. Versuche mit aus Typhus- und Colibacillen hergestellten gleichen Antigenen erbrachten negative Resultate und bewiesen Spezifität der Reaktion, was die Tu.WaR. prinzipiell von der gleichnamigen Luesreaktion unterscheidet. Der Vorteil der *Wassermann*schen Methode besteht in der Möglichkeit der quantitativen Abstimmung des zum Antigen zuzusetzenden Lipoids. So läßt sich ein Mitreagieren von Syphilisseren ausschalten, wie dies z. B. mit den Antigenen von *Besredka* oder *Bouquet-Negre* nicht möglich ist. *v. Wassermann* selbst macht darauf aufmerksam, einen negativen Ausfall nicht absolut verwerten zu können. Schwere progrediente Fälle, bei denen die Abwehrkraft des Körpers versagt, geben häufig negative Reaktionen. Andererseits reagieren klinisch inaktive Fälle oft positiv, weil das Serum noch längere Zeit Antikörper enthält und seine Lipophilie bewahrt.

L. Jacob und *K. Moeckel* (Bremen) berichten in der M. M. W. 1924, Nr. 17 über ihre Erfahrungen mit der Tu.WaR. und geben dort die gefundenen Resultate wieder. 7% von mittelschweren bis schweren Fällen reagierten negativ. 6% ergaben zweifelhafte Reaktion. Bei leichteren Formen reagierten 13% negativ, 6,5% zweifelhaft. Unter 53 Fällen klinisch inaktiver Tuberkulose reagierten 11,3% positiv, 9,5% undeutlich. In einzelnen Fällen haben Verfasser doch eine Mitreaktion bei stark positiver Lues beobachtet, so daß sie dringend raten, in jedem Fall nebenher die WaR. auf Syphilis anzustellen. In einer späteren Arbeit aus der Krankenanstalt (*E. Börner* — Beitr. z. Kl. d. Tb. 1927, Heft 4) wird der Tu.WaR. weitgehende Spezifität eingeräumt. Trotzdem können wir heute sagen, daß sich die Reaktion *v. Wassermanns* nicht allgemein eingebürgert hat. Den Grund hierfür sieht *Klopstock* darin, daß die Herstellungsmethode des Antigens sehr kompliziert ist, was zu manchen Fehlern in der Technik veranlaßt. Im übrigen scheint es manche refraktäre Fälle incipienten, aber auch sehr progredienten Charakters zu geben, die sich mit Hilfe dieser Seroreaktion nicht feststellen lassen.

Auf der Suche nach einem neuen und auf einfacherem Wege herstellbaren wirksamen Antigen machte sich *Klopstock* die hydrotropischen Eigenschaften der Salze organischer Säuren zunutze. Er benutzte das physiologisch ziemlich indifferente benzoesaure Natrium zur Extraktion der Bacillenleiber und erhielt auf diese Weise ein sehr wirksames Antigen, dessen Prinzip wahrscheinlich in Lipoid-Eiweißverbindungen zu suchen ist. Die Herstellung ist denkbar einfach. Im Mörser pulverisierte Bacillen werden in 20proz. Natrium-Benzoatlösung

suspendiert und unter wiederholtem Umschütteln 1—2 Wochen im Brutschrank bei 60° belassen. Nach Entfernen der Bacillenreste durch Filtrieren und Zentrifugieren gewinnt man in einer Verdünnung des klaren Filtrats von 1 : 10 das fertige Antigen.

Ilse Budde kommt in den Beitr. z. Kl. d. Tb. 1927, Heft 5 an Hand von einer Reihe von Untersuchungen, die in der bakteriologisch-chemischen Abteilung der Krankenanstalt Bremen (Dr. *Moeckel*) angestellt wurden, zu dem Ergebnis, daß das *Neuberg-Klopstock*sche Antigen einen Antikörper oder einen Komplex von Antikörpern nachweist, deren Vorhandensein besonders für Aktivität der Tuberkulose spricht. Negativer Ausfall ist auch hier wie bei der Tu.WaR. nicht beweisend. Ein Mitreagieren bei positiver Lues sowie gelegentlich positive Reaktionen auch bei andersartigen Erkrankungen mahnen zur vorsichtigen Bewertung der Reaktion.

Weitgehende Versuche mit anderen hydrotropisch wirkenden Salzen ergaben nach den neuesten Berichten von *Neuberg* und *Klopstock* keine besseren Resultate. Im Gegenteil hat sich das benzoesaure Natrium am besten bewährt. Neuerdings haben *Neuberg* und *Klopstock* sich auf die immer wieder gemachte Beobachtung stützend, daß durch Alkoholextraktion der Bacillen neben unspezifischen auch spezifische Stoffe in Lösung gehen, wieder mit der Alkoholextraktion operiert. Nach Vorbehandlung mit Epichlorhydrin, welches sich als Mittel zur Aufschließung sehr gut bewährt hat, unterziehen sie die Bacillen der Extraktion mit heißem Alkohol. Versuche mit dem so gewonnenen Antigen erwiesen sich denen mit den Salzextrakten als überlegen. Die Verfeinerung des Reagens hat allerdings ein Übergreifen auf einen Teil der Luesfälle zur Folge, was wiederum doch für das Bestehen unspezifischer Lipoidantikörper bei der Reaktion sprechen könnte. Jedenfalls ist eine Kontrolle durch die WaR. auf Syphilis erforderlich.

Die meisten tuberkulösen Seren sind labil und werden durch Antigene mit fällenden Eigenschaften leicht ausgefällt. Der Umstand, daß eine Trübung durch die erhöhte Ausflockbarkeit der Serumglobuline außerordentlich leicht zustande kommt, führte dazu, daß zunächst alle Versuche, die Präcipitationsmethode für die Tuberkulose praktisch nutzbar zu machen, fehlschlugen. Und doch zeigt gerade die Präcipitationsreaktion hohe Empfindlichkeit und Spezifität, wenn nur das Antigen genügend rein ist. Nach Auffassung der Autoren handelt es sich bei der Präcipitation um eine Eiweißreaktion. Zerfallendes tuberkulöses Gewebe liefert biologisch körperfremd wirkendes Eiweiß, worauf der Körper mit der Bildung von spezifischen Eiweißantikörpern reagiert. Die Präcipitationsmethode hat neben ihrer hohen Empfindlichkeit als Eiweißreaktion noch den Vorteil, daß eine Mitreagieren luischer Seren unmöglich ist, da Lipoidantikörperreaktionen ausgeschlossen sind. *Lehmann-Facius* und *Loeschcke* haben zuerst mit Erfolg die Präcipitationsmethode für die Tuberkulosediagnostik nutzbar gemacht. Die Herstellung ihres Antigens ist ausführlich in der Zeitschrift für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie Orig. 48, 397, 1926 beschrieben. In der sehr einfachen Ausführung ist ein weiterer Vorteil der Methode gegenüber dem Komplementbindungsverfahren zu erblicken.

Herr Dr. *Moeckel*, Bremen, führte die Reaktionen nach *Neuberg-Klopstock* und *Lehmann-Facius-Loeschcke*, deren Ergebnis im folgenden mitgeteilt ist, an

300 Seren aus. An Hand des genauen klinischen und des in jedem Fall von Herrn Prof. Dr. *H. Meyer* erhobenen Röntgenbefundes konnte ich eine Differenzierung der einzelnen Erscheinungsformen vornehmen. Diese Trennung mußte in einigen Fällen auf Schwierigkeiten stoßen, da sehr oft produktive Formen mit exsudativen Prozessen gemischt sind. Hier blieb der vorwiegende Charakter maßgebend. Fälle, in denen sich beide Prozesse die Wage hielten, wurden in eine besondere Gruppe der Mischformen eingereiht. Zunächst die Ergebnisse der Reaktion nach *Neuberg-Klopstock:*

Von 117 Fällen sicherer aktiver Tuberkulose reagierten 79% positiv, 13% darunter allerdings nur schwach, was durch (+) gekennzeichnet ist. 25 Fälle = 21% waren glatte Versager.

Diese 117 Fälle gruppieren sich nach ihren Erscheinungsformen wie folgt:

I. Charakter: Produktiv (62 Fälle).

42 Fälle + = 68%
8 „ (+)= 13%
12 „ θ = 19%

Die letzten 12 Patienten befanden sich alle in gutem Allgemeinzustand. Zur Hälfte waren sie Bacillenausscheider, zur Hälfte hatten sie eine geschlossene Tuberkulose. Bei Berücksichtigung des Alters konnte ich eine relativ hohe Zahl von Versagern bei progredienten Altersphthisen feststellen, bei denen die Abwehrkräfte naturgemäß gering waren. Zwei Fälle mit exsudativer Pleuritis und eine Miliartuberkulose reagierten stark positiv. Im übrigen wechselte die Stärke der Reaktion ganz unabhängig von der Schwere der Erkrankung sehr unregelmäßig.

II. Charakter: Exsudativ (7 Fälle).

Trotz des meist schlechten, teilweise kachektischen Zustandes reagierten diese vorwiegend exsudativen Fälle sämtlich positiv.

III. Charakter: Mischform (20 Fälle).

13 Fälle + = 65%
3 „ (+)= 15%
4 „ θ = 20%

Bei 2 Versagern läßt sich die Schuld auf starke Kachexie schieben, die einmal durch einen komplizierenden Diabetes besonders ausgesprochen war. Die beiden anderen Fehlresultate lassen sich nicht erklären, da sich diese Fälle in nichts von anderen mit positiver Reaktion unterschieden. 4 Fälle reagierten trotz schlechten Allgemeinbefindens positiv.

IV. Charakter: Cirrhotisch (10 Fälle).

5 Fälle + = 50%
1 Fall (+)= 10%
4 Fälle θ = 40%

Die 4 negativen Fälle waren cirrhotische Altersphthisen mit der Tendenz zur Ausheilung. Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit betrug $^1/_4$, $^1/_2$ bis 1 Stunde; einmal über 3 Stunden. Die Temperaturen waren normal.

Die Resultate der noch übrigen Fälle sind, um Wiederholungen zu vermeiden, am Schluß zusammen mit denen der Reaktion nach *Lehmann-Loeschcke* eingetragen.

Von größtem Interesse ist das Ergebnis von 32 Fällen klinisch inaktiver Tuberkulose. Sämtliche Patienten dieser Gruppe befanden sich in gutem Ernährungszustand und waren selbstverständlich bacillenfrei. Auch im angereicherten Sputum und kulturell ließen sich keine Bacillen nachweisen. Die Temperaturen waren normal. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit meist normal, nur vereinzelt leicht beschleunigt. In jedem Fall wurde auch hier die klinische Diagnose durch den teilweise wiederholten Röntgenbefund erhärtet.

11 Fälle + = 34%
6 „ (+)= 19%
14 „ θ = 44%

Einmal trat Eigenhemmung ein, so daß die Reaktion nicht ausführbar war. Das Resultat ist nicht besonders gut; der Prozentsatz der positiven Reaktionen ist zumal dann, wenn man die undeutlich reagierenden Seren einrechnet, ziemlich hoch, so daß eine Trennung aktiver von inaktiven Formen nach dem Ausfall der Seroreaktion ziemlich gewagt erscheint. Unter den positiven Fällen finden sich 3 mit seropositiver Lues; hier kommt eine Mitreaktion in Frage.

Endlich folgen noch 86 Fälle, bei denen der Verdacht auf Tuberkulose bestand, die aber nach genauester klinischer und röntgenologischer Untersuchung und längerer Beobachtung ausgeschlossen werden konnte.

38 Fälle θ = 44%
10 „ (+) = 11%
36 „ + = 42%
Zweimal trat Eigenhemmung ein (3%).

Die doch immerhin hohe Zahl von Fehlschlagern in der Reihe dieser Kontrollfälle mahnt, die Reaktion nur mit großer Vorsicht zu verwerten. In den meisten Fällen, bei denen ein positives Resultat vorlag, handelte es sich um unspezifische Bronchitiden, Bronchiektasen, Broncho-Pneumonien und teilweise Reste einer überstandenen Grippe.

Zusammenfassend möchte ich aus dem Ergebnis folgende Schlüsse ziehen:

Die Tuberkulosereaktion nach *Neuberg-Klopstock* fällt sehr häufig positiv aus und beweist dann nicht unbedingt das Bestehen einer Tuberkulose. Der negative Ausfall kann schon kritischer bewertet werden, obwohl auch er nicht das Bestehen einer Tuberkulose ausschließt. Immerhin macht ein negativer Ausfall in zweifelhaften Fällen die Wahrscheinlichkeit geringer, daß es sich um einen spezifischen Prozeß handelt. Bei der Differenzierung der aktiven von inaktiven Formen ist die Probe nicht zuverlässig.

Ein Übergreifen auf Lues ist nicht bewiesen. 3 klinisch inaktive Fälle reagierten positiv, aber auch ebensoviele Fälle reagierten bei bestehender Lues negativ.

Die Stärke der Reaktion geht nicht parallel der Schwere des Prozesses.

Als diagnostisches Hilfsmittel im Rahmen der übrigen Untersuchungsmethoden ist die Reaktion mit Vorsicht verwendbar; sie ergibt keine Anhaltspunkte für die Frage der Behandlungsbedürftigkeit.

Die gleichzeitig angestellte Reaktion nach *Lehmann-Facius-Loeschcke* hatte folgende Ergebnisse:

Von 144 Fällen sicherer Tuberkulose reagierten

91 Fälle + = 63%
19 „ (+) = 13%
34 „ θ = 24%

Diese Fälle zerfallen in folgende Einzelgruppen.

I. Charakter: Produktiv (80 Fälle).
49 Fälle + = 61%
12 „ (+) = 15%
19 „ θ = 24%

Die 19 Patienten mit negativem Resultat befanden sich durchweg in leidlichem Allgemeinzustand; theoretisch mußte man einen positiven Ausfall erwarten. Die meisten Versager fallen auch hier in das Alter von über 50 Jahren. Junge Menschen mit reichlich Abwehrkräften wiesen nur zu 10% negative Resultate auf.

II. Charakter: Exsudativ (8 Fälle).
7 Fälle + = 88%
1 Fall θ = 12%

Bei dem letzten Fall handelte es sich um schwere doppelseitig kavernöse Phthise eines jungen Menschen, so daß man wohl Antigenüberschuß annehmen muß. Allerdings fanden sich 3 positive Fälle darunter, deren Zustand derart schlecht war, daß man in besagter Annahme einen negativen Ausfall erwarten konnte.

III. Charakter: Mischform (21 Fälle).
14 Fälle + = 67%
5 „ (+) = 24%
2 „ θ = 9%

Das Resultat ist günstig. Einmal ist das Fehlresultat sicher auf starke Kachexie zurückzuführen.

IV. Charakter: Cirrhotisch (10 Fälle).
8 Fälle + = 80%
1 Fall (+) = 10%
1 „ θ = 10%

Die Reaktion erfaßt weitgehends auch alte zur Ausheilung neigende Formen. Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit war in diesen Fällen meist lang. Der letzte negative Fall war eine ausgesprochen cirrhotische Alterstuberkulose ohne erhöhte Temperaturen. Die Senkungszeit betrug über 3 Stunden.

Es folgen 39 Fälle mit klinisch inaktiver Tuberkulose:

10 Fälle + = 26%
6 „ (+) = 15%
23 „ θ = 59%

Von 102 Fällen, bei denen keine Tuberkulose vorlag, waren

59 Fälle θ = 58%
16 „ (+) = 16%
27 „ + = 26%

Der Prozentsatz der Fehlschlager ist größer als man erwartet hätte; immerhin ist die Spezifität der Reaktion höher als die der Komplementbindungsmethode.

Zum Schluß folgen noch nebeneinander die Resultate beider Reaktionen bei einer Reihe von Fällen, die näherer Erklärung bedürfen.

Zunächst 10 Fälle von Tuberkulose, die außer den Lungen noch andere Organe befallen hatte.

	N. Kl.	L. L.
1. Darm-Tbc. + Lungen-Tbc. (prod.)	+++	θ
2. „ + „ (Mischform)	++	+
3. Kehlkopf-Tbc. + Lungen-Tbc. (prod.)	+++	—
4. „ + „ (Mischform)	+++	θ
5. „ + „ („)	+++	+
6. „ + Gaumen-Tbc. + Lungen-Tbc. (exs.)	(+)	+
7. Fungus genu + Lungen-Tbc. (prod.)	+++	+
8. Hilusdrüsen-Tbc. + Lungen-Tbc. (prod.)	+++	+
9. „ + „ („)	—	θ
10. Darm-Tbc. + Nieren-Tbc. + Lungen-Tbc. (Mischform)	+++	+ (schwach)

In allen Fällen, außer 7 und 9, konnte ein positiver Bacillennachweis geführt werden. Die Reaktion nach *Neuberg-Klopstock* fiel immer positiv aus. *Lehmann-Facius-Loeschcke* ließ 3mal im Stich. Bei 1 handelte es sich um eine 31jährige kachektische Patientin mit doppelseitig kavernöser Phthise von vorwiegend produktivem Charakter. Sowohl im Sputum als im Stuhl sind Bacillen nachgewiesen. Temperatur war febril. Die Patientin stand kurz ante exitum. Das Stadium der „negativen Phase" war sicher erreicht. Fall 4 war eine ausgedehnte doppelseitige Lungenphthise; neben röntgenologisch nachgewiesenen produktiven Herden müssen klinisch auch exsudative Prozesse angenommen werden. Außerdem hatte Patientin eine schwere Larynxtuberkulose. Allgemeinzustand war herabgesetzt, wenn auch nicht kachektisch. Der dritte Versager war ein 4jähriges Kind in schlechtem Allgemeinzustand. Röntgenologisch war eine ausgesprochene Hilusdrüsentuberkulose mit Lungenherden festzustellen.

Bei 13 Fällen von Organtuberkulose ohne Beteiligung der Lungen wurde die Reaktion nach *Lehmann-Facius-Loeschcke* immer, nach *Neuberg-Klopstock* nur 8mal angestellt.

	N. Kl.	L. L.
1. Mesenterialdrüsen-Tbc. + Peritonitis-Tbc. + Milz-Tbc.	(+)	(+)
2. Mesenterial-Tbc. + Peritonitis-Tbc. + Meningitis-Tbc.	—	θ
3. Meningitis-Tbc.	(+)	θ
4. „ (Kind)	—	θ
5. „	—	+
6. Hilusdrüsen-Tbc. + Pleuritis-Tbc. exs. (Kind)	—	θ
7. „ + „ (Kind)	(+)	+
8. „ (Kind)	—	θ
9. Pleuritis-Tbc. exs.	+++	θ
10. Kehlkopf-Tbc.	+++	+
11. Alte abgeheilte Kniegelenks-Tbc.	θ	+
12. Lupus (Kind)	—	θ (schwach)

Fall 13 war eine Genitaltuberkulose, bei der das Serum stark hämolytisch und deshalb zu serologischen Untersuchungen ungeeignet war. Auffallend sind die meist negativen Resultate der Reaktion nach *Lehmann-Facius-Loeschcke* bei

Kindern. Unsere Beobachtung steht im Einklang mit der von *Steinert*, nach der gerade bei kindlicher Hilustuberkulose sehr oft mit Antigenüberschuß im Blut gerechnet werden muß. Die Kreuzungsreaktion wurde leider nicht ausgeführt.

Endlich bringe ich noch 16 Fälle, bei denen die Diagnose einer Tuberkulose teils wegen zu kurzer Beobachtungsdauer, teils wegen Differenzen im klinischen und röntgenologischen Befund fraglich bleiben mußte. Nur in 3 Fällen (1—3) konnte bei der Entlassung des Patienten Tuberkulose mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

	N. Kl.	L. L.
1. Keine Tuberkulose	θ	θ
2. Keine Tuberkulose	θ	θ
3. Keine Tuberkulose	+	+
4. Klinisch und röntgenologisch fraglich. B.S.G. > 3 Stunden. Gewichtszunahme	θ	θ
5. Klinisch fraglich, röntgenologisch o. B. B.S.G. > 3 Stunden	θ	(+)
6. Klinisch fraglich, röntgenologisch o. B. Temp. normal. Gewichtszunahme	+++	+
7. Klinisch fraglich (Tbc. incipiens?), röntgenologisch o. B. B.S.G. > 3 Stunden	+	+
8. Früher fraglich Pleuritis-Tbc., röntgenologisch o. B. B.S.G. > 3 Stunden	θ	+
9. Klinisch und röntgenologisch fraglich. Pleuritis exs.	+++	(+)
10. Klinisch fraglich, röntgenologisch o. B. Temp. subfebril	+++	+
11. Klinisch verdächtig, röntgenologisch o. B.	(+)	+
12. Klinisch und röntgenologisch verdächtig. Temp. normal	θ	θ
13. Fraglich Peritonitis-Tbc.	θ	θ
14. Klinisch fraglich, röntgenologisch o. B. Temp. normal	+++	+
15. Klinisch verdächtig, röntgenologisch unsicher. Temp. normal	θ	θ
16. Fraglich Pleuritis exs. tbc.	θ	+

Das Gesamturteil muß nach unseren Ergebnissen dahin lauten, daß das Reagens von *Lehmann-Facius-Loeschcke* eine höhere Spezifität als das Antigen von *Neuberg* und *Klopstock* besitzt. Diese Eigenschaft wird weniger durch die Zahl der positiven Ausfälle bei vorhandener aktiver Tuberkulose bewiesen (diese ist übrigens bei der Komplementbindungsreaktion um ein geringes höher). Ausschlaggebend ist die Zahl der Fehlschlager bei tuberkulosefreien Patienten; diese ist bei der Präcipitationsmethode wesentlich geringer. Immerhin muß vor einer Überschätzung der Methode dringend gewarnt werden; weder das positive Resultat beweist unbedingt das Bestehen, noch der negative Ausfall das Fehlen eines spezifischen Prozesses.

Zur Klärung der Aktivitätsfrage kann die Reaktion nach *Lehmann-Facius-Loeschcke* mit Vorsicht und nur im Rahmen der übrigen klinischen Untersuchungsmethoden verwertet werden.

Alte zur Ausheilung neigende cirrhotische Prozesse werden von der Präcipitationsmethode in ungleich größerer Anzahl als von dem Komplementbindungsverfahren erfaßt.

Im großen und ganzen ist die Reaktion nach *Lehmann-Facius-Loeschcke* günstiger zu beurteilen. Sie dient einmal als Bestätigung der sich auf den klinischen Befund stützenden Diagnose; zum anderen muß sie in Fällen, in denen der

serologische mit dem klinischen Befund differiert, den Kliniker veranlassen, seinen Befund einer eingehenden Revision zu unterwerfen.

Eine Reihe von Fehlresultaten bei der Reaktion von *Lehmann-Facius-Loeschcke* sind vielleicht in Lipämie der Seren begründet. Stark lipämisch getrübte Seren wurden zwar immer von der Reaktion ausgeschlossen, schwächer getrübte jedoch zugelassen, wodurch vielleicht öfters eine Fehlerquelle gegeben war. Die Reaktion wird auch weiter an der Anstalt ausgeführt. Es soll versucht werden, durch Einführung eines Standard-Frühstücks, das in einem gewissen Zeitabstand vor der Blutentnahme verabreicht wird, einen günstigen Lipoidgehalt der Seren herbeizuführen Auch soll versucht werden, durch Einführung geeigneter Kontrollen die Reaktion zu verschärfen. Die Resultate würden sich vermutlich günstiger gestaltet haben, wenn auch die gekreuzte Reaktion (antikörperfreies Serum geprüft mit antikörperhaltigem Serum) ausgeführt wäre.

Herrn Prof. Dr. *O. Heß* danke ich verbindlichst für die Überlassung der Arbeit, Herrn Dr. *Moeckel* für gütige Unterstützung.

Literaturverzeichnis.

Fornet, Zur Serodiagnostik der Tuberkulose. — *Trenkel*, Schweiz. med. Wschr. **1922**, Nr 39. — *Christiansen*, Med. Klin. **1923**, Nr 6. — *Pfannenstiel*, Zbl. Hautkrkh. **1927**. — *v. Wassermann*, Dtsch. med. Wschr. **1923**, Nr 10. — *Klopstock*, Dtsch. med. Wschr. **1923**, Nr 19. — *Jacob, L.*, und *K. Moeckel*, Münch. med. Wschr. **1924**, Nr 17. — *Börner*, Beitr. Klin. Tbk. **66**, 405 (1927). — *Lehmann-Facius* und *Loeschcke*, Münch. med. Wschr. **1926**, Nr 38. — *Neuberg* und *Klopstock*, Klin. Wschr. **1926**, 1078; **1928**, Nr 12. — *Budde*, Beitr. Klin. Tbk. **66**, 562 (1927). — *Siegfried*, Beitr. Klin. Tbk. **68**, 558 (1928). — *Steinert*, Beitr. Klin. Tbk. **68**, 497 (1928).

Lebenslauf.

Ich, Karl Johannes *Heinrich Behnke*, wurde am 14. Juni 1903 zu Wiesbaden als Sohn des Oberpostinspektors Heinrich Behnke geboren. Die ersten 3 Schuljahre verbrachte ich in der Volksschule zu Bierstadt (Kreis Wiesbaden). Dann besuchte ich das humanistische Gymnasium zu Wiesbaden, an dem ich Ostern 1922 das Abiturientenexamen bestand. Zu Beginn des Sommer-Semesters 1922 wurde ich auf der Universität Marburg als Student der Medizinischen Fakultät immatrikuliert. Nach 5 vorklinischen Semestern bestand ich im Herbst 1924 dort die ärztliche Vorprüfung. Anschließend studierte ich 5 klinische Semester in Hamburg, wo ich im Juni 1927 das medizinische Staatsexamen bestand. Die erste Hälfte meines praktischen Jahres war ich auf der II. chirurgischen Abteilung des Eppendorfer Krankenhauses (Professor Dr. Roedelius) tätig. Jetzt arbeite ich als Medizinalpraktikant auf der inneren Abteilung der Städtischen Krankenanstalt zu Bremen.